SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nortrilen 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nortriptylinum 25 mg, což odpovídá nortriptylini hydrochloridum 28,45 mg

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,1 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté, mírně bikonvexní, bílé potahované tablety s hladkým povrchem, na jedné straně označené "NO".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nortrilen je indikován k léčbě dospělých:
- Deprese, zejména inhibované, kde je v popředí apatie a nedostatek zájmu.

- Depresivních stavů u schizofrenie v kombinaci s neuroleptiky k zabránění exacerbace halucinací a paranoidních bludů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba má být zahájena nízkou dávkou, která je postupně zvyšována podle pečlivého vyhodnocení klinické odezvy na léčbu a jakýchkoli známek nesnášenlivosti. Dávky vyšší než 150 mg/den by měly být podávány především hospitalizovaným pacientům (max. 200-250 mg).

Dospělí

Úvodní dávka je 50 mg jednou denně ráno nebo 25 mg 2-3krát denně. Tato dávka se v případě potřeby postupně obden zvyšuje po 25 mg do dosažení dávky 100-150 mg jednou denně nebo 50 mg 2-3krát denně. Výjimečně lze podat dávku 200 mg denně u hospitalizovaných pacientů. Přednostně se zvyšuje ranní dílčí dávka.

Udržovací dávka je stejná jako optimální terapeutická dávka.

Starší pacienti

Pacienti starší 60 let: úvodní dávka je 25 mg 1krát denně. Tato dávka se v případě potřeby postupně obden zvyšuje do dosažení dávky 150 mg 1krát denně nebo rozděleně 2-3krát denně. Přednostně se zvyšuje ranní dílčí dávka.

Udržovací dávka je stejná jako optimální terapeutická dávka.

Pediatrická populace
Nortrilen se nedoporučuje k používání u dětí a dospívajících vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.
Bezpečnost a účinnost přípravku Nortrilen u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.
Nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin
Nortriptylin je možno podávat v obvyklých dávkách pacientům se sníženou funkcí ledvin.

Porucha funkce jater
Doporučuje se pečlivé dávkování a pokud možno stanovení hladiny nortriptylinu v séru.

Délka léčby
Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby. Léčba antidepresivy je symptomatická a musí tedy probíhat odpovídající dobu, obvykle až 6 měsíců po odeznění příznaků, aby se zabránilo relapsu onemocnění. U pacientů s (unipolární) rekurentní depresí může léčba trvat i několik let z důvodu prevence dalších epizod onemocnění.

Ukončení léčby
Při ukončování léčby by měl být přípravek vysazován postupně v průběhu několika týdnů.

Způsob podání
Tablety se polykají s dostatečným množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blokáda jakéhokoli stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií.
Současná léčba inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) (viz bod 4.5).
Současné užívání nortriptylinu a IMAO může vést ke vzniku serotoninového syndromu, doprovázeného agitovaností, zmateností, tremorem, myoklonem a hypertermií.
Léčba nortriptylinem může být zahájena 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO a nejméně jeden den po ukončení léčby reverzibilním inhibitorem moklobemidem. Léčba IMAO může být zahájena 14 dní po ukončení léčby nortriptylinem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nortriptylin nesmí být užíván současně s IMAO (viz bod 4.3 a 4.5).

Srdeční arytmie se vyskytují častěji u pacientů užívajících vyšší dávky. Mohou se však vyskytnout i u pacientů s předcházejícím srdečním onemocněním při užívání běžné dávky.

Nortriptylin je nutno podávat s opatrností u pacientů, kteří trpí křečovými poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreoidismem, paranoidní symptomatologií, případně pokročilým hepatálním nebo kardiovaskulárním onemocněním.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení
Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti během tohoto období pečlivě monitorováni. Je obecnou klinickou zkušeností, že se riziko sebevraždy může zvýšit v časných stádiích zotavování.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou nebo kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých pacientů trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Zvláště opatrně je nutno postupovat při léčbě nortriptylinem, jestliže je podáván pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím současně léky ovlivňující štítnou žlázu, protože se mohou objevit arytmie.

Starší pacienti jsou zvláště vnímaví na ortostatickou hypotenzi. Nortriptylin však ve srovnání s jinými tricyklickými antidepresivy způsobuje ortostatickou hypotenzi v menší míře.

Pokud při léčbě bipolární afektivní poruchy nastane přesmyk do mánie, je třeba léčbu nortriptylinem ukončit.

Pokud je nortriptylin užíván k léčbě depresivní složky schizofrenie, může dojít k zvýraznění psychotických symptomů. Proto musí být nortriptylin užíván v kombinaci s neuroleptiky.

U pacientů se vzácně se vyskytující mělkou přední komorou oční a úzkým komorovým úhlem může být následkem dilatace pupily vyprovokován akutní záchvat glaukomu.

Anestetika podávaná během léčby tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko výskytu arytmií a hypotenze. Pokud je to možné, léčba nortriptylinem má být přerušena několik dní před plánovaným chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k neodkladnému chirurgickému zákroku, anesteziolog má být informován o tom, že je pacient léčen nortriptylinem.

Podobně jako bylo pozorováno u jiných psychofarmak, může i nortriptylin ovlivnit vztah inzulinu a glukosy do té míry, že je zapotřebí upravit dávkování antidiabetik u pacientů trpících diabetem. Navíc samo depresivní onemocnění může ovlivňovat rovnováhu glukosy.

Při současném užívání tricyklických antidepresiv s anticholinergně působícími léčivými přípravky nebo s neuroleptiky byla hlášena hyperpyrexie; obzvláště během horkého počasí.

Po dlouhodobém podávání se při náhlém přerušení léčby mohou vyskytnout příznaky z vysazení jako bolesti hlavy, malátnost, nespavost a podrážděnost. Tyto symptomy však nejsou známkou závislosti.

Pediatrická populace
Nortrilen se nedoporučuje k používání u dětí a dospívajících vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Terapie přípravkem Nortrilen je spojována s rizikem kardiovaskulárních nežádoucích účinků u všech věkových skupin.

Pomocné látky
Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace

Inhibitory MAO - (*neselektivní i selektivní A (moklobemid) a B (selegilin))* – riziko serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Nedoporučené kombinace
Sympatomimetika: Nortriptylin může zesilovat účinek adrenalinu, efedrinu, isoprenalinu, noradrenalinu, fenylefrinu a fenylpropanolaminu na kardiovaskulární systém (např. obsažené v lokálních nebo celkových anestetických nebo v přípravcích pro nazální dekongesci).

Blokátory adrenergní aktivity neuronů: Tricyklická antidepresiva mohou inhibovat antihypertenzní účinek guanethidinu, betanidinu, reserpinu, klonidinu a methyldopy. Doporučuje se kontrolovat účinnost léčby antihypertenzivy během užívání tricyklických antidepresiv.

Anticholinergně působící léky: Tricyklická antidepresiva mohou zesilovat účinek těchto léků na oko, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř. Je třeba se vyvarovat současného užití těchto léků z důvodu zvýšeného rizika paralytického ileu, hyperpyrexie apod.

Léky prodlužující QT-interval, včetně antiarytmik (např. chinidin), antihistaminik (astemizol, terfenadin), některých antipsychotik (obzvláště pimozid a sertindol), cisapridu, halofantrinu a sotalolu, mohou při současném užití s tricyklickými antidepresivy zvýšit riziko výskytu ventrikulárních arytmií.

Antimykotika jako flukonazol a terbinafin mohou zvýšit koncentraci tricyklických antidepresiv v séru s následnými toxickými projevy. Mohou se objevit synkopy a torsade de pointes.

Kombinace vyžadující zvýšenou pozornost
Přípravky působící tlumivě na CNS: Nortriptylin může prohlubovat sedativní účinek alkoholu, barbiturátů a jiných přípravků působících tlumivě na CNS.

Farmakokinetické interakce

Ovlivnění farmakokinetiky tricyklických antidepresiv jinými léčivými přípravky

Tricyklická antidepresiva včetně nortriptylinu jsou metabolizována izoenzymem CYP2D6 patřícímu k systému jaterního cytochromu P450. CYP2D6 je v lidské populaci polymorfní.
CYP2D6 může být inhibován různými psychofarmaky a jinými léčivými přípravky, např. neuroleptiky, antidepresivy ze skupiny SSRI - kromě citalopramu (který je velmi slabým inhibitorem), betablokátory nebo novějšími antiarytmiky. Tyto léčivé přípravky mohou významně snížit metabolismus tricyklických antidepresiv a následně zvýšit jejich plazmatickou koncentraci.

Barbituráty a ostatní induktory mohou snižovat plazmatické hladiny tricyklických antidepresiv a snížit jejich antidepresivní účinek.

Cimetidin, methylfenidát a blokátory kalciových kanálů zvyšují plazmatické hladiny tricyklických antidepresiv a tím i jejich toxicitu.

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika si vzájemně inhibují metabolismus, což může vést ke snížení prahu pro vznik záchvatů a výskytu záchvatů. Může být zapotřebí upravit dávkování těchto léčivých přípravků.

Koncentraci nortriptylinu v plazmě může zvyšovat kyselina valproová. Proto se doporučuje klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nortriptylin nemá být podáván během těhotenství, pokud očekávaný přínos pro matku nepřevýší riziko pro plod.

Užití vysokých dávek tricyklických antidepresiv ve třetím trimestru těhotenství může ovlivnit stav novorozence, včetně neurobehaviorálních poruch.

U novorozenců, jejichž matky užívaly amitriptylin až do porodu, byla zaznamenána letargie; u novorozenců, jejichž matky užívaly nortriptylin (derivát amitriptylinu) až do porodu, byla zaznamenána retence moči.

Kojení
Nortriptylin se vylučuje do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Při užívání terapeutických dávek je ovlivnění kojence nepravděpodobné. Dávka požitá kojencem je přibližně 2 % dávky užité matkou (vztaženo na mg/kg).
Je tedy možné, aby kojící matka pokračovala v léčbě, pokud je to z klinického hlediska důležité. Doporučuje se však pečlivě sledovat kojence, zejména během prvních čtyř týdnů po narození.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu nortriptylinu na fertilitu zvířat a lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nortriptylin nepůsobí sedativně.
Avšak pacienti, kteří užívají psychotropní látky, mohou mít do určité míry zhoršenou schopnost udržet pozornost a soustředit se. Pacienti mají být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nortriptylin může způsobit nežádoucí účinky, které jsou podobné jako u jiných cyklických antidepresiv. Některé z těchto nežádoucích účinků (např. bolesti hlavy, tremor, porucha pozornosti, sucho v ústech, zácpa a snížení libida) mohou být zároveň příznaky deprese, které obvykle ustupují se zlepšováním zdravotního stavu.

V následujícím výčtu nežádoucích účinků je použita klasifikace MedDRA třídy orgánových systémů/ upřednostněný název:
Velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100, < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie.
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Snížená chuť k jídlu.
Psychiatrické poruchy	Časté	Zmatenost, pokles libida.
	Méně časté	Hypománie, mánie, anxieta, insomnie, noční můry.
	Vzácné	Delirium (u starších pacientů), halucinace (u pacientů se schizofrenií).
	*Není známo	Sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování.

Poruchy nervového systému	Velmi časté	Tremor, vertigo, bolest hlavy.
	Časté	Porucha pozornosti, porucha chuti, parestezie, ataxie.
	Méně časté	Křeče.
Poruchy oka	Velmi časté	Poruchy akomodace.
	Časté	Mydriáza.
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus.
Srdeční poruchy	Velmi časté	Palpitace, tachykardie.
	Časté	Atrioventrikulární blok, blokáda Tawarova raménka.
	Vzácné	Arytmie.
Cévní poruchy	Časté	Ortostatická hypotenze.
	Méně časté	Hypertenze.
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, obstipace, nauzea.
	Méně časté	Diarea, zvracení, otok jazyka.
	Vzácné	Zvětšení slinných žláz, paralytický ileus.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Ikterus.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Hyperhidróza.
	Méně časté	Exantém, urtika, otok obličeje.
	Vzácné	Alopecie, fotosenzitivní reakce.
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Erektilní dysfunkce.
	Vzácné	Gynekomastie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava.
	Vzácné	Horečka.
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, odchylky v EKG, prodloužení intervalu QT, rozšíření komplexu QRS.
	Méně časté	Zvýšení nitroočního tlaku.
	Vzácné	Snížení tělesné hmotnosti, abnormální jaterní testy, zvýšená hodnota alkalické fosfatázy a transamináz v krvi.

* Během léčby nortriptylinem nebo brzy po ukončení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existuje individuální vnímavost na předávkování. Děti jsou obzvláště vnímavé ke kardiotoxicitě a křečím. U dospělých způsobily dávky vyšší než 500 mg středně závažnou až závažnou intoxikaci a dávky pod 1000 mg byly fatální.

Příznaky předávkování
Příznaky předávkování se mohou objevit pozvolna nebo náhle a nečekaně. Během prvních hodin po předávkování se objevuje somnolence nebo excitace, agitovatost a halucinace. Anticholinergní symptomy: mydriáza, tachykardie, retence moči, suchost sliznic, snížená střevní motilita. Křeče. Horečka. Náhlý útlum CNS. Poruchy vědomí progredující do kómatu. Útlum dechu.
Kardiální symptomy: arytmie (ventrikulární tachyarytmie, torsade de pointes, ventrikulární fibrilace). Na EKG dochází k prodloužení intervalu PR, rozšíření QRS komplexu, prodloužení intervalu QT, oploštění nebo inverzi vlny T, snížení segmentu ST a k různým stupňům srdeční blokády vedoucích k srdeční zástavě. Rozšíření komplexu QRS obvykle koreluje se závažností intoxikace po akutním předávkování. Selhání srdce, hypotenze, kardiogenní šok. Metabolická acidóza, hypokalemie.
Během probouzení se obvykle opět objeví zmatenost, agitovanost, halucinace a ataxie.

Opatření při předávkování
Pacienti mají být přijati do nemocnice (na jednotku intenzivní péče) a pečlivě sledováni i ve zjevně nekomplikovaných případech. Léčba je symptomatická a podpůrná.

ABC (dýchací cesty, dýchání a cirkulace) mají být posouzeny a léčeny podle potřeby. Průchodnost dýchacích cest je v případě potřeby udržována intubací. Doporučuje se připojení na respirátor, aby se zabránilo možné zástavě dýchání. Doporučuje se nepřetržité monitorování srdečních funkcí EKG po dobu 3-5 dnů. Močovina a elektrolyty mají být kontrolovány, zejména na nízký obsah draslíku. Má být monitorována moč. Mají být kontrolovány arteriální krevní plyny, zejména na acidózu. Výplach žaludku zvažte pouze během první hodiny od potenciálně fatálního předávkování. Aktivní uhlí v dávce 50 g podejte do jedné hodiny po požití.

O léčbě následujících případů se rozhodne případ od případu:
- široké komplexy QRS, srdeční selhání a komorové arytmie
- oběhové selhání
- hypotenze
- hypertermie
- křeče
- metabolická acidóza.
Neklid a křeče mohou být léčeny diazepamem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina
Antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů
ATC kód: N06AA10.

Mechanismus účinku:
Nortriptylin je tricyklické antidepresivum. Nortriptylin je sekundární amin, hlavní účinný metabolit amitryptilinu. Nortriptylin je silnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu než serotoninu, zatímco amitriptylin účinně inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu i serotoninu stejnou měrou. Nortriptylin má slabší anticholinergní působení než amitryptilin, ale poměrně silný antihistaminový účinek. Potencuje též účinky katecholaminů.

Známkou nástupu antidepresivního účinku je potlačení REM spánku (spánek s rychlými pohyby očí). Tricyklická antidepresiva, stejně tak jako SSRI a IMAO, potlačují REM spánek a zvyšují fázi hlubokého spánku charakterizovanou pomalými vlnami.

Klinická účinnost a bezpečnost
Nortriptylin zlepšuje patologicky utlumenou náladu. Vzhledem ke stimulujícímu účinku nortriptylinu ho lze s výhodou užít zejména při léčbě takových depresí, kde je v popředí útlum, apatie a nedostatek zájmu. Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby, přičemž útlum obvykle mizí podstatně dříve.
Na rozdíl od ostatních léčivých přípravků ze skupiny tricyklických antidepresiv má nortriptylin obzvláště nízké riziko výskytu ortostatických změn.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po perorálním podání dosahuje nortriptylin maximální plazmatické hladiny přibližně za 5 hodin (T_{max} = 5,5 ± 1,9 hod; s rozmezím 4,0 - 8,8 hod). Střední absolutní hodnota biologické dostupnosti je 51 % (F_{abs} = 0,51 ± 0,05; s rozmezím 0,46 - 0,59).

Distribuce
Zdánlivý distribuční objem $(V_d)_b$ po intravenózní aplikaci je 1633 ± 268 l, s rozmezím 1460 - 2030 l (21 ± 4 l/kg). Vazba na plazmatické bílkoviny je kolem 93 %.
Nortriptylin proniká přes placentární bariéru.

Biotransformace
Nortriptylin se metabolizuje demethylací a hydroxylací a následnou konjugací s kyselinou glukuronovou. Metabolismus závisí na genetickém polymorfismu (CYP2D6).
Hlavním účinným metabolitem je 10-hydroxynortriptylin, který se vyskytuje v cis- a trans-formě, přičemž trans-forma v organismu převažuje. Kromě toho se tvoří též N-demethylnortriptylin. Metabolity mají stejný profil jako nortriptylin, ale jsou poněkud méně účinné. Trans 10-hydroxynortriptylin má silnější účinek než cis-forma. V plazmě převažuje množství celkového 10-hydroxynortriptylinu, větší část metabolitů je však konjugována.

Eliminace
Eliminační poločas ($T_{1/2\ b}$) nortriptylinu po perorálním podání je přibližně 26 hodin (25,5 ± 7,9 hod; s rozmezím 16 - 38 hod). Střední hodnota celkové clearance (Cl_s) je 30,6 ± 6,9 l/hod; s rozmezím 18,6 - 39,6 l/hod.

Většina podané dávky se vyloučí močí. Renální eliminace nezměněného nortriptylinu je zanedbatelná (zhruba 2%).
Nortriptylin se vylučuje u kojících matek v malém množství do mateřského mléka. Poměr koncentrace v mléku a koncentrace v plazmě je 1:2. Odhadovaná denní dávka požitá kojencem je asi 2 % dávky podané matce (vztaženo na mg/kg).

Ustáleného stavu plazmatické hladiny nortriptylinu je dosaženo u většiny pacientů během jednoho týdne.

Starší pacienti
U starších pacientů byl zjištěn delší poločas a snížené hodnoty clearance (Cl_o) v důsledku sníženého metabolismu.

Porucha funkce jater
Hepatální onemocnění určitého stupně závažnosti může snížit eliminaci prostřednictvím jater a tím může dojít k vyšším plazmatickým hladinám.

Porucha funkce ledvin
Selhání ledvin nemá vliv na farmakokinetiku nortriptylinu.

Polymorfismus
Metabolismus závisí na genetickém polymorfismu (CYP2D6).

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky
Terapeutická plazmatická koncentrace při endogenní depresi je 50 - 140 ng/ml (tj. cca 190 - 530 nmol/l). Hladiny nad 170 - 200 ng/ml jsou spojeny s vyšším rizikem poruch srdečního převodního systému ve smyslu rozšíření komplexu QRS nebo AV bloku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita
Akutní toxicita tricyklických antidepresiv včetně nortriptylinu je vysoká.
LD_{50} nortriptylin-hydrochloridu u laboratorních potkanů je 502 mg/kg p.o.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Kukuřičný škrob
Monohydrát laktosy
Kopovidon
Glycerol 85%
Mikrokrystalická celulosa
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

5. Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny do HDPE kontejneru.
Velikost balení: 50 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/028/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 4.1998
Datum posledního prodloužení registrace: 2. 2. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2020